

dd287510

-1- (WPAT)

ACCESSION NUMBER  
SECONDARY ACCESSION  
TITLE

91-215967/30  
C91-093771  
Prepn. of new 17 alpha-halo methyl-11  
beta-aryl-4,9-diene steroid(s) - from  
3,3-di:methoxy-5 alpha-hydroxy-11-beta-aryl  
oestr-9-en-17-one starting material

DERWENT CLASSES

B01

ADDED WORDS

HORMONE ANTI GESTAGEN OESTRENE OESTRONE

PATENT ASSIGNEE

(DEAK ) AKAD WISS DDR ZIMET

INVENTORS

KURISCHKO A, MENZENBACH B, PONSOLD K, PROUSA  
R

PRIORITY

89.04.19 89DD-327739

NUMBERS

1 patent(s) 1 country(s)

PUBLICATION DETAILS

DD-287510 A 91.02.28 \* (9130)

APPLICATION DETAILS

89DD-327739 89.04.19

SECONDARY INT'L. CLASS.

C07J-001/00

ABSTRACT

DD-287510 A

Prepn. of new and known 17  
alpha-CH<sub>2</sub>X-11beta-aryl-4,9-diene steroids of  
formula (I) comprises: (a) reaction of a  
3,3-dimethoxy-5alpha -hydroxy-11beta-aryl-  
oestr-9-en-17one deriv. of formula (II) with  
t-BuOK and trimethylsulphonium iodide (TMSI)  
to give a 3,3-dimethyl-5alpha  
-hydroxy-11beta-aryl -oestr-9-en-  
17beta-spiro-1',2'-oxirane cpd. of formula  
(III); with a nucleophilic reagent (b)  
cleaving (III) with a nucleophilic reagent to  
give a 17alpha-CH<sub>2</sub>X-11beta-aryl  
-3,3-dimethoxy-oestr- 9-en-5,17beta-diol cpd.  
of formula (IV); and (c) treating (IV) with a  
dilute acid in aq.-organic solvent to give  
(I). R = phenyl, p-methoxyphenyl or a gp. of  
formula (i) when R is phenyl, X is CN or N<sub>3</sub>;  
when R is p-methoxyphenyl, X is CN, OCH<sub>3</sub>, Cl  
or SCN; when R is (i), X is Cl or N<sub>3</sub>.  
USE/ADVANTAGE - This process gives (I) which  
are useful as hormonal and antihormonal  
agents, esp. antigestagens in good yield.  
(5pp Dwg.No.0/0)

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1  
Patentgesetz der DDR  
vom 27. 10. 1983  
in Übereinstimmung mit den entsprechenden  
Festlegungen im Einigungsvertrag

# PATENTSCHRIFT

(11) DD 287 510 AE

5(51) C 07 J 1/00

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 J / 327 739.0 (22) 19.04.89 (44) 28.02.91

- (71) Akademie der Wissenschaften der DDR, Otto-Nuschke-Straße 22/23, O - 1080 Berlin, DE  
(72) Menzenbach, Bernd, Dr. rer. nat.; Prousa, Richard, Dr. rer. nat.; Ponsold, Kurt, Prof. Dr. rer. nat. habil.; Kurischko, Anatoli, Dipl.-Physiologe, DE  
(73) Akademie der Wissenschaften der DDR, ZIMET, Beutenbergstraße 11, O - 6900 Jena, DE

(54) Verfahren zur Herstellung von 17 $\alpha$ -CH<sub>2</sub>X-substituierten 11 $\beta$ -Aryl-4,9-Diensteroiden

(55) Steroide; Synthese; Doppelbindungen; Dienone; 17 $\alpha$ -CH<sub>2</sub>X-substituierte 11 $\beta$ -Aryl-4,9-Diensteroide; Hormone; Therapeutika

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 17 $\alpha$ -CH<sub>2</sub>X-substituierten 11 $\beta$ -Aryl-4,9-Diensteroiden der allgemeinen Formel 1, die aufgrund ihrer hormonellen und antihormonellen Wirkungen von therapeutischem Interesse sind. Die Synthese geht von 3,3-Dimethoxy-5 $\alpha$ -hydroxy-11 $\beta$ -aryl-estr-9-en-17-onen der allgemeinen Formel 2 aus, die mit Dimethylsulfoniummethylid in die 17 $\beta$ -Spiro-1',2'-oxirane (III) überführt werden. Die Umsetzung der letzteren mit nucleophilen Agenzien, insbesondere mit Chlorwasserstoffsäure, Natriumazid oder Natriumcyanid, gefolgt von der Hydrolyse der Ketalgruppe führt zu den 17 $\alpha$ -CH<sub>2</sub>X-substituierten 11 $\beta$ -Aryl-4,9-Diensteroiden der allgemeinen Formel 1. Gegenüber den sonst üblichen Verfahren bieten die 11 $\beta$ -Aryl-17 $\beta$ -spiro-1',2'-oxirane nicht nur die Möglichkeit, am jeweils gegebenen Aryl-Substituenten in 11 $\beta$ -Stellung eine breite Palette von Nucleophilen unmittelbar einführen zu können, sondern sie gestatten darüber hinaus die Synthese einiger wichtiger neuer 17 $\alpha$ -CH<sub>2</sub>X-Verbindungen, bei denen der 17 $\alpha$ -Substituent bei der Arylierung stören würde.

ISSN 0433-6461

5 Seiten

**Patentansprüche:**

1. Verfahren zur Herstellung von  $17\alpha\text{-CH}_2\text{X}$ -substituierten  $11\beta$ -Aryl-4,9-Diensteroiden der allgemeinen Formel 1, in der bei R = para-Aminophenyl; X = Chlorid oder Azid, bei R = para-Methoxyphenyl; X = Cyanid, Azid, Methoxyd, Chlorid oder Rhodanid und bei R = Phenyl; X = Cyanid oder Azid ist, auf chemisch-synthetischem Wege, gekennzeichnet dadurch, daß man 3,3-Dimethoxy-5 $\alpha$ -hydroxy- $11\beta$ -aryl-estr-9-en-17-one mit Trimethylsulfoniumiodid und Kalium-tertiär-butanolat in die 3,3-Dimethoxy-5 $\alpha$ -hydroxy- $11\beta$ -aryl-estr-9-en-17 $\beta$ -spiro-1',2'-oxirane umsetzt, diese mit nucleophilen Agenzien in einem organischen Lösungsmittel bei einer Temperatur zwischen 20°C bis 120°C zu den  $17\alpha\text{-CH}_2\text{X}$ -substituierten  $11\beta$ -Aryl-3,3-dimethoxy-estr-9-en-5,17 $\beta$ -diolen spaltet und letztere schließlich durch Behandeln mit verdünnten Säuren in wäßrig-organischen Lösungsmitteln in die Titelverbindungen überführt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß man die Umsetzung der 3,3-Dimethoxy-5 $\alpha$ -hydroxy- $11\beta$ -aryl-estr-9-en-17-one zu den entsprechenden 17 $\beta$ -Spiro-1',2'-oxiranen mit Dimethylsulfoniummethyldid in Dimethylformamid vornimmt.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, gekennzeichnet dadurch, daß man die Spaltung der 3,3-Dimethoxy-5 $\alpha$ -hydroxy- $11\beta$ -aryl-estr-9-en-17 $\beta$ -spiro-1',2'-oxirane mit nucleophilen Agenzien in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel durchgeföhrt.
4. Verfahren nach Anspruch 3, gekennzeichnet dadurch, daß man als nucleophile Agenzien ionische Verbindungen, die Chlorid-, Azid-, Cyanid-, Rhodanid- oder Methanolatanionen enthalten, in organischen Lösungsmitteln obigen Kennzeichnung zur Spaltung der 3,3-Dimethoxy-5 $\alpha$ -hydroxy- $11\beta$ -aryl-estr-9-en-17 $\beta$ -spiro-1',2'-oxirane einsetzt.
5. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, gekennzeichnet dadurch, daß man die Hydrolyse der  $17\alpha\text{-CH}_2\text{X}$ -substituierten  $11\beta$ -Aryl-3,3-dimethoxy-estr-9-en-5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diole in wasserhaltigen organischen Lösungsmitteln, so in aliphatischen Alkoholen oder in Pyridin, durchföhrt und als Säuren organische Carbonsäuren oder verdünnte Mineralsäuren verwendet.
6. Verfahren nach Anspruch 5, gekennzeichnet dadurch, daß man als Lösungsmittel wäßriges Aceton und als Säure p-Toluensulfon-, Essig-, Oxal-, Zitronen- bzw. Bernsteinsäure oder verdünnte Chlorwasserstoff-, Schwefel- bzw. Perchlorsäure verwendet.

Hierzu 1 Seite Formeln

**Anwendungsgebiet der Erfindung**

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von  $17\alpha\text{-CH}_2\text{X}$ -substituierten  $11\beta$ -Aryl-4,9-Diensteroiden der allgemeinen Formel 1, in der bei R = para-Aminophenyl; X = Chlorid oder Azid, bei R = para-Methoxyphenyl; X = Cyanid, Azid, Methoxyd, Chlorid oder Rhodanid und bei R = Phenyl; X = Cyanid oder Azid ist, und die aufgrund ihrer hormonellen sowie antihormonellen Wirkungen von therapeutischem Interesse sind.

Das Anwendungsgebiet der Erfindung liegt somit in der pharmazeutischen Forschung und Industrie.

**Charakteristik des bekannten Standes der Technik**

Die nach dem vorliegenden Verfahren herstellbaren Stoffe sind sowohl neue Verbindungen, die in der chemischen Literatur und in Patenten bisher nicht beschrieben wurden, als auch bekannte Verbindungen z.B. das 17 $\alpha$ -Azidomethyl-17 $\beta$ -hydroxy- $11\beta$ -(p-dimethylaminophenyl)-estra-4,9-dien-3-on oder das 17 $\alpha$ -Cyanomethyl-17 $\beta$ -hydroxy- $11\beta$ -(p-dimethylaminophenyl)-estra-4,9-dien-3-on (Cook, G.E., Tallent, G.R., Reel, J.R. u. a. Patentschrift WO 88/01868).

Die einzelnen Umwandlungsschritte an sich sind aus anderen Steroidsyntheseverfahren, die zu anderen Zielprodukten föhren, bekannt.

**Ziel der Erfindung**

Ziel der Erfindung ist die Herstellung von  $17\alpha\text{-CH}_2\text{X}$ -substituierten  $11\beta$ -Aryl-4,9-Diensteroiden der allgemeinen Formel 1 (siehe Formelschema) in hohen Ausbeuten.

**Darlegung des Wesens der Erfindung**

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein chemisch-synthetisches, technisch einfach realisierbares Verfahren zur Herstellung von  $17\alpha\text{-CH}_2\text{X}$ -substituierten  $11\beta$ -Aryl-4,9-Diensteroiden der allgemeinen Formel 1, in der bei R = para-Aminophenyl; X = Chlorid oder Azid, bei R = para-Methoxyphenyl; X = Cyanid, Azid, Methoxyd, Chlorid oder Rhodanid und bei R = Phenyl; X = Cyanid oder Azid ist, anzugeben, mit dem unter Einsatz ökonomisch bereitstellbarer Roh- und Hilfsstoffe und unter Anwendung einfacher Reaktionsstufen hohe Ausbeuten an den Zielprodukten erhalten werden.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe in ihrem Grundzug dadurch gelöst, daß man 3,3-Dimethoxy-5 $\alpha$ -hydroxy-11 $\beta$ -aryl-estr-9-en-17-onen mit Trimethylsulfoniumiodid und Kalium-tertiär-butanolat in die 3,3-Dimethoxy-5 $\alpha$ -hydroxy-11 $\beta$ -aryl-estr-9-en-17 $\beta$ -spiro-1',2'-oxirane umsetzt. Diese werden mit nucleophilen Agenzien in einem organischen Lösungsmittel bei einer Temperatur zwischen 20°C bis 120°C zu den 17 $\alpha$ -CH<sub>2</sub>X-substituierten 11 $\beta$ -Aryl-3,3-dimethoxy-estr-9-en-5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diolen gespalten.

Anschließend werden die 17 $\alpha$ -CH<sub>2</sub>X-substituierten 11 $\beta$ -Aryl-3,3-dimethoxy-estr-9-en-5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diole durch Behandeln mit verdünnten Säuren in wäßrig-organischen Lösungsmitteln in die Titelverbindungen der allgemeinen Formel 1, in der bei R = para-Aminophenyl; X = Chlorid oder Azid, bei R = para-Methoxyphenyl; X = Cyanid, Azid, Methoxyd, Chlorid oder Rhodanid und bei R = Phenyl; X = Cyanid oder Azid ist, überführt.

Im weiteren Ausbau des Verfahrens nimmt man die Umsetzung der 3,3-Dimethoxy-5 $\alpha$ -hydroxy-11 $\beta$ -aryl-estr-9-en-17-one zu den 17 $\beta$ -Spiro-1',2'-oxiranen mit Dimethylsulfoniummethyldid in Dimethylformamid vor.

Die Spaltung der 3,3-Dimethoxy-5 $\alpha$ -hydroxy-11 $\beta$ -aryl-estr-9-en-17 $\beta$ -spiro-1',2'-oxirane wird mit nucleophilen Agenzien wie Chlorid-, Azid-, Cyanid-, Rhodanid- oder Methanolatanionen enthaltende Verbindungen, in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel durchgeführt.

Anschließend wird die Hydrolyse der 17 $\alpha$ -CH<sub>2</sub>X-substituierten 11 $\beta$ -Aryl-3,3-dimethoxy-estr-9-en-5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diole in wasserhaltigen organischen Lösungsmitteln, so in aliphatischen Alkoholen oder in Pyridin durchgeführt und als Säuren organische Carbonsäuren oder verdünnte Mineralsäuren verwendet.

Vorteilhaft wird die Hydrolyse in wäßrigem Aceton und unter Verwendung von p-Toluensulfon-, Essig-, Oxal-, Zitronen- bzw. Bernsteinsäure oder verdünnter Chlorwasserstoff-, Schwefel- bzw. Perchlorsäure durchgeführt.

Die 17 $\alpha$ -Chlormethyl- bzw. auch die 17 $\alpha$ -Rhodanomethylverbindungen, die durch Öffnung der Spirooxirane 3 mit den Nucleophilen obiger Kennzeichnung im sauren Milieu entstehen, reagieren unter diesen Bedingungen gleich bis zur Titelverbindung 1.

Die Isolierung und Reindarstellung erfolgt in an sich bekannter Weise durch präparative Schichtchromatographie und Umkristallisation.

Überraschenderweise besitzen die verfahrensgemäß hergestellten Verbindungen als biologische Eigenschaft eine ausgeprägte antigestagene Wirkung, weshalb sie in pharmazeutischen Zubereitungen vorteilhaft zur Reproduktionslenkung beim Menschen einsetzbar sind.

Zur Kennzeichnung der antigestagenen Wirkung wurde die abortive Wirkung bestimmt.

#### Abortivtest bei der graviden Ratte

Substanz	Formel	dosis mg/Tier/Tag s. c.	Abortrate n-Abort posit./ n-Gesamt
STS 907		10	6/6
(siehe Beispiel 1)		3	5/6
STS 899		10	6/6
(siehe Beispiel 2)		6	5/6
		3	2/6

Weitere Vorteile der Erfindung werden in der Möglichkeit gesehen, gegenüber sonst üblichen Verfahren in die 11 $\beta$ -Aryl-17 $\beta$ -spiro-1',2'-oxirane bei gegebenem Aryl eine breite Palette von Nucleophilen unmittelbar einzuführen. Außerdem gestatten sie darüber hinaus überhaupt erst die Synthese einiger wichtiger 17 $\alpha$ -CH<sub>2</sub>X-Verbindungen, in denen der 17 $\alpha$ -Substituent bei der Arylierung stören würde.

Die folgenden Beispiele sollen das Verfahren erläutern.

#### Ausführungsbeispiel

- Herstellung von 17 $\alpha$ -Chlormethyl-17 $\beta$ -hydroxy-11 $\beta$ -(p-dimethylaminophenyl)-estra-4,9-dien-3-on (STS 907)  
A) 8,8 mmol (4 g) 3,3-Dimethoxy-5 $\alpha$ -hydroxy-11 $\beta$ -(p-dimethylaminophenyl)-estr-9-en-17-on und 24,5 mmol (5,0 g) Trimethylsulfoniumiodid werden in 50 ml DMSO unter Rühren gelöst. Nach Abkühlung der Reaktionsmischung auf 5°C bis 10°C im Eisbad werden unter Rühren portionsweise 48,1 mmol (5,4 g) Kalium-tert.butanolat hinzugegeben. Nach beendeter Zugabe der Base wird die Temperatur bei 10°C bis 20°C gehalten. Nach ca. einer Stunde und vorangegangener DC-Analyse wird die Reaktionslösung auf Eiswasser gegeben und die sehr feine Fällung mit Ether extrahiert. Man erhält nach Entfernen des Lösungsmittels und Trocknung im Exikator (CaCl<sub>2</sub>/Paraffin – Vakuum) 3,8 g 3,3-Dimethoxy-5 $\alpha$ -hydroxy-11 $\beta$ -(p-dimethylaminophenyl)-estr-9-en-17 $\beta$ -spiro-1',2'-oxiran, welches als Rohprodukt in der nächsten Reaktionsstufe eingesetzt wird.  
B) 0,64 mmol (0,3 g) 3,3-Dimethoxy-5 $\alpha$ -hydroxy-11 $\beta$ -(p-dimethylaminophenyl)-estr-9-en-17 $\beta$ -spiro-1',2'-oxiran werden in 2,5 ml DMF gelöst und bei Raumtemperatur eine Mischung von 2,5 ml DMF und 3 Tropfen konzentrierter HCl hinzugegeben. Nach 15 Minuten bis 30 Minuten wird die violettgefärbte Lösung in Natriumhydrogencarbonat-Lösung/Eis gegeben, die feine Fällung mit Ether extrahiert, die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, eingedunstet und im Exikator über Kaliumchlorid getrocknet. Durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgel PF<sub>254</sub>/Laufmittel Benzen/Essigsäureethylester 3:1 und Elution der Hauptfraktion mit Aceton, sowie anschließender Umkristallisation aus Ether erhält man 0,13 g (46% d. Th.) 17 $\alpha$ -Chlormethyl-17 $\beta$ -(p-dimethylaminophenyl)-estra-4,9-dien-3-on (Schmelzpunkt Fp. 214°C bis 217°C, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> + 199° (CHCl<sub>3</sub>)).
- Herstellung von 17 $\alpha$ -Azidomethyl-17 $\beta$ -hydroxy-11 $\beta$ -(p-dimethylaminophenyl)-estra-4,9-dien-3-on (STS 899)  
A) 4,0 mmol (1,9 g) 3,3-Dimethoxy-5 $\alpha$ -hydroxy-11 $\beta$ -aryl-estr-9-en-17 $\beta$ -spiro-1',2'-oxiran, die entsprechend dem Beispiel 1 (A) hergestellt wurden, werden in 20 ml Aceton gelöst und 40 ml Ethylenglykol zugegeben. Nach Hinzufügen von 43,1 mmol (2,8 g)

Natriumazid wird die Reaktionsmischung 1 Stunde bis 2 Stunden gerührt und dann etwa 3 Tage bei Raumtemperatur belassen. Man erhält nach dem Fällern in Eiswasser, Absaugen des Niederschlags und Trocknung im Exikator ( $\text{CaCl}_2$ /Paraffin-Vakuum) 1,6 g (77% d. Th.) 17 $\alpha$ -Azidomethyl-11 $\beta$ -(p-dimethylaminophenyl)-3,3-dimethoxy-estr-9-en-5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol, welches ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktionsstufe eingesetzt wird.

B) 3,1 mmol (1,6 g) 17 $\alpha$ -Azidomethyl-11 $\beta$ -(p-dimethylaminophenyl)-3,3-dimethoxy-estr-9-en-5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol werden in 15 ml Methanol gelöst und 2 ml 2 n HCl hinzugefügt. Die resultierende grüne Lösung wird etwa 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Fällung in Natriumhydrogencarbonat-Lösung/Eis, Absaugen des Niederschlags und Trocknung im Exikator über Kalziumchlorid, Chromatographie an 70 g alkalischem Aluminiumoxid und Elution der Hauptfraktion mit Dichlormethan, sowie anschließender präparativer Schichtchromatografie an Kieselgel PF<sub>254</sub>/Laufmittel Benzen/Ether 2:1 und Elution der Hauptfraktion mit Aceton erhält man 0,8 g (57% d. Th.) 17 $\alpha$ -Azidomethyl-17 $\beta$ -hydroxy-11 $\beta$ -(p-dimethylaminophenyl)-estra-4,9-dien-3-on ( $[\alpha]_D^{25} + 185^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ )).

